

# 抗肿瘤坏死因子- $\alpha$ 抗体治疗狭窄型克罗恩病的争议与共识

余乔 李清海 宋永茂 徐栋 陈焰

**【摘要】** 抗肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$  单克隆抗体的出现为炎症性肠病( IBD) 患者带来了福音。然而, 目前关于抗 TNF- $\alpha$  制剂对于狭窄型克罗恩病的用药指征和确切效果均存在争议。有研究者认为狭窄型克罗恩病患者使用生物制剂后出现肠梗阻和肠穿孔的风险增高; 但也有观点认为两者之间并无因果关系。其根本问题在于抗 TNF- $\alpha$  制剂只针对炎症, 不能抗纤维化乃至改变克罗恩病的远期结局。为了避免和预防肠梗阻和肠穿孔发生, 临床 IBD 医师使用抗 TNF- $\alpha$  制剂治疗前, 须评估肠道狭窄的病理学组成成分和类型, 准确把握用药适应证和时机; 并推进研发特异性抗肠道纤维化药物治疗狭窄型克罗恩病。

**【关键词】** 克罗恩病; 抗肿瘤坏死因子- $\alpha$ ; 英夫利昔单抗; 肠道狭窄

**基金项目:** 国家自然科学基金青年基金(81700455)

**Controversy and consensus of the anti-tumor necrosis factor alpha in the treatment of Crohn's disease with intestinal stricture** Yu Qiao, Li Qinghai, Song Yongmao, Xu Dong, Chen Yan. Department of Gastroenterology, Zhejiang University School of Medicine Second Affiliated Hospital, Hangzhou 310000, China  
Corresponding author: Chen Yan, Email: chenyan72\_72@zju.edu.cn

**【Abstract】** The emergence of the anti-tumor necrosis factor alpha (anti-TNF- $\alpha$ ) therapies has brought lots of benefits to patients with inflammatory bowel disease (IBD). However, controversies exist over whether anti-TNF- $\alpha$  could be used for Crohn's disease (CD) patients with intestinal stricture. Some articles found stricturing CD patients under anti-TNF therapy had a high risk of intestinal obstruction or even perforation while others found that there was no association between anti-TNF- $\alpha$  and intestinal obstruction. The fundamental cause lies in that anti-TNF- $\alpha$  only target at inflammation, but cannot be resistant to intestinal fibrosis or change long term outcome. To avoid and prevent intestinal obstruction or perforation, authors should evaluate the component and type of intestinal stricture cautiously before starting anti-TNF- $\alpha$  therapy. Exploring new specific anti-fibrotic therapy will be a promising way for all stricturing CD patients.

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2018.09.006

作者单位: 310000 杭州, 浙江大学医学院附属第二医院消化内科(余乔、陈焰), 影像科(李清海), 肿瘤外科(宋永茂、徐栋)

通信作者: 陈焰, Email: chenyan72\_72@zju.edu.cn

**【Key words】** Crohn's disease; Anti-tumor necrosis factor alpha; Infliximab; Intestinal stricture

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81700455)

克罗恩病属于炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的一种, 是以肠道全层透壁性炎症为特征的慢性疾病, 可能进展为肠道狭窄和梗阻。据相关研究统计, 克罗恩病患者确诊 5 年后肠道狭窄的累积发生率为 48%~52%, 10 年后为 69%~70%, 而发生肠道狭窄的大部分患者需要施行手术治疗<sup>[1]</sup>。近 10 年来, 以抗 TNF- $\alpha$  为代表的生物制剂是治疗 IBD 的重大突破, 其快速的黏膜愈合能力提高了 IBD 患者应答率和缓解率<sup>[2]</sup>。

## 1 抗 TNF 制剂的使用现状

最新数据显示: 目前全世界已有 >100 万人安全使用生物制剂, 国际多中心大量临床试验证实以下生物制剂对 IBD 临床治疗有效: 英夫利昔单抗、阿达木单抗、维多珠单抗、赛妥珠单抗、那他珠单抗、优特克单抗, 其中抗 TNF- $\alpha$  制剂的英夫利昔单抗和阿达木单抗在中国最常用<sup>[3]</sup>。然而, 部分医师和患者把生物制剂当成是 IBD 治疗的“救命稻草”, 导致生物制剂的使用时机不当, 甚至出现严重并发症。近年来, 使用生物制剂治疗后出现肠梗阻和穿孔的情况时有报道。2013 年韩国报道了 1 例 17 岁无法耐受硫唑嘌呤不良反应的克罗恩病患者, 施行英夫利昔单抗治疗 1 周后一般情况和食欲好转, 但 13 d 后出现肠梗阻<sup>[4]</sup>。2016 年英国 1 例 11 岁克罗恩病男孩在注射 3 次英夫利昔单抗治疗后出现肠梗阻和穿孔<sup>[5]</sup>。抗 TNF- $\alpha$  制剂与狭窄型克罗恩病患者出现肠梗阻和穿孔结局是否存在一定关系? 这一问题亟需引起 IBD 医师的关注。

## 2 抗 TNF- $\alpha$ 制剂与狭窄型克罗恩病肠梗阻和穿孔的关系

TNF- $\alpha$  通过增加前列环素诱导 JNK MAP 激酶和 Smad7 表达,从而拮抗转化生长因子  $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ) 依赖的信号通路,可能发挥了抗纤维化作用,从机制而言 TNF- $\alpha$  是阻止发生肠道纤维化和局部小穿孔的有利因素<sup>[6]</sup>。因此,有学者提出抗 TNF- $\alpha$  制剂可能破坏了上述机制,加速成纤维细胞迁移,诱导黏膜下层乃至深层肠壁出现纤维化<sup>[7-8]</sup>。美国密尔沃基市的一项纳入 76 例难治性克罗恩病的研究,其研究结果显示:施行英夫利昔单抗克隆抗体治疗后 88% (67/76) 患者达到临床缓解<sup>[9]</sup>。67 例应答患者中 7 例在后续治疗出现肠梗阻,需要住院和手术治疗;5 例患者 (5/7) 行英夫利昔单抗克隆抗体治疗前已有肠道狭窄的临床证据 [影像学检查和 (或) 内镜检查结果];6 例患者行英夫利昔单抗克隆抗体治疗后新出现 (或) 额外的肠道狭窄<sup>[9]</sup>。美国一项纳入 10 例 IBD 患者的研究,其中 4 例合并肛痿,4 例存在肠道狭窄;10 例患者行英夫利昔单抗克隆抗体治疗 3 周后临床症状均缓解,但平均治疗 5 周后均出现需要手术干预的肠梗阻<sup>[10]</sup>。这 10 例患者梗阻部位分别位于回肠吻合口 (3 例)、小肠 (5 例)、结肠 (1 例) 以及肠造口 (1 例),4 例治疗前已存在肠道狭窄的患者,治疗后在相同部位发生梗阻。2010 年荷兰的 Eshuis 等<sup>[11]</sup> 开展了一项病例对照研究,其研究结果表明:行抗-TNF 治疗的克罗恩病患者与未行抗-TNF 治疗组比较,前者发生自发性肠穿孔的几率显著增加 (比值比 = 4.1, 23.0, 95% 可信区间: 1.1~16.0, 2.2~238.5)。

但也有研究者认为:使用生物制剂并不会增加克罗恩病患者肠梗阻或穿孔的风险<sup>[12-13]</sup>。2008 年意大利 1 项前瞻性研究纳入 15 例存在肠梗阻症状的克罗恩病患者,经英夫利昔单抗克隆抗体注射治疗 6~22 次后,8 例患者未出现肠道狭窄进展<sup>[12]</sup>。2013 年一项纳入 36 例用药前无肠梗阻的克罗恩病患者,在使用英夫利昔单抗克隆抗体 (13 例) 或阿达木单抗克隆抗体 (23 例) 治疗  $\geq 12$  个月后,小肠对比超声成像显示仅 3 例患者出现肠梗阻进展,经证实均为纤维狭窄性克罗恩病<sup>[13]</sup>。TREAT 注册研究和 ACCENT I 期研究中,单因素分析结果显示:使用英夫利昔单抗克隆抗体的患者出现肠道狭窄和梗阻的比例约是使用其他药物的 2 倍 (1.95/100 比 0.99/100,  $P < 0.001$ );但多因素分析结果却发现两者比较,差异无统计学意义,而疾病病程、严重程度、回肠病变

和新近使用激素等因素与肠道狭窄或肠梗阻进展存在显著相关性<sup>[14]</sup>。

目前暂未发现其他生物制剂加重或导致肠道狭窄的报道。鉴于前期研究结果提示:生物制剂治疗后可能导致新的肠道狭窄出现或加重已存在的肠道狭窄,且狭窄型克罗恩病对生物制剂应答不佳,新型生物制剂的随机对照试验均明确将梗阻型克罗恩病或严重肠道狭窄患者列入排除标准<sup>[15]</sup>。

GETAID 队列研究是首项以小肠狭窄型克罗恩病为适应证,关于阿达木单抗克隆抗体的临床试验<sup>[16]</sup>。其研究结果显示:使用阿达木单抗克隆抗体治疗 24 周,64% (62/97) 患者获得成功应答。狭窄肠段  $< 12$  cm、狭窄近端小肠直径为 18~29 mm、磁共振小肠成像 (MR entero-graphy, MRE) 延迟期显著增强以及不合并瘘管等因素与阿达木单抗克隆抗体应答具有相关性,作者认为这些因素提示肠道狭窄可逆。Bouhnik 等<sup>[16]</sup> 认为:阿达木单抗克隆抗体对病程较短、症状较明显的肠梗阻有效,但是慢性、症状不明显的肠梗阻难以在阿达木单抗克隆抗体治疗中获益。该研究结果中阿达木单抗克隆抗体的严重不良反应比例为 72% (70/97),其中治疗期间需要手术的患者比例为 69% (48/70),4 例需要内镜扩张治疗,13 例需要住院治疗<sup>[16]</sup>。

笔者认为:目前尚无确切证据证实抗 TNF- $\alpha$  制剂与肠梗阻或穿孔之间有显著相关性。上述报道中出现肠梗阻或肠穿孔的克罗恩病患者,在用药前多已合并肠道狭窄,而这类患者较其他类型疾病更为严重,发生肠梗阻和穿孔的风险更大,未来需要进一步设计严格的大样本临床对照试验予以证实。

## 3 狭窄型克罗恩病的诊断与治疗探索

### 3.1 狭窄型克罗恩病的诊断

狭窄型克罗恩病的诊断与治疗一直是 IBD 的重点和难点。该类患者治疗效果不理想,部分患者即使接受了生物制剂治疗,还是无法改变病程的结局。其根本症结在于肠道纤维化是由慢性炎症引起细胞外基质蛋白过度沉积造成的不良结局,狭窄肠段的病理学组成成分复杂,多为炎症和纤维化同时存在的混合性狭窄<sup>[17]</sup>。大量证据表明:现有的生物制剂包括抗 TNF- $\alpha$  单抗克隆抗体只是针对肠道炎症,在炎症因素被控制后,肠道结构性损伤仍然持续存在,纤维化狭窄一旦形成几乎无法通过药物逆转,通常需要内镜治疗或手术干预<sup>[18-21]</sup>。因此,早期鉴别肠道狭窄的性质、寻找致炎因素以外的肠道纤维化

致病机制是狭窄型克罗恩病得到早期诊断与治疗,从而防治和延缓肠道结构性损伤的关键前提。

目前,超声检查、CT 小肠造影(CT enterography, CTE)和 MRE 均被报道可用于肠道狭窄的诊断,但超声检查对远端回肠诊断准确度有限。来自德国的 Panés 等<sup>[22]</sup>对这 3 种技术在克罗恩病炎性狭窄和纤维性狭窄鉴别诊断方面的价值,经组织病理学检查证实其狭窄检出率分别为 68%、81%、81%,鉴别诊断正确率分别为 40%、53%、57%,3 种检查方法上述指标比较,差异无统计学意义。该研究结果提示:尽管 MRE 检查鉴别诊断效率最高,但不能准确区分炎性和纤维化狭窄。近年来科学家致力于新技术的研究。超声剪切波弹性成像能够体外鉴别克罗恩病狭窄的纤维化分级,但这项技术高度依赖操作者的经验和水平,临床推广应用尚需一定时间<sup>[23]</sup>。Rimola 等<sup>[24]</sup>使用术后组织评分评估接受 MRE 检查的克罗恩病患者炎症和纤维化狭窄的严重程度,其研究结果发现:肠壁增厚、肠黏膜内 T2 信号、瘘管出现和信号增强提示肠道炎症较严重。但该技术不能准确检测肠道纤维化进展程度。磁化转移磁共振成像技术已被用于啮齿类动物和患者肠道纤维化的检测和分级<sup>[25]</sup>。来自中山大学附属第一医院的最新研究结果表明:标准化磁化转移磁共振成像比值与纤维化评分具有强相关性( $r=0.769, P=0.000$ );与造影剂增强 MR 和弥散加权 MR 成像比较,标准化磁化转移磁共振成像技术能区分轻、中、重度纤维化和非纤维化狭窄( $F=49.002, P=0.000$ )<sup>[26]</sup>。该技术可能可用于克罗恩病患者肠道纤维化程度的评估。

虽然诊断肠道狭窄取得了一定进展,但运用单一的影像学检查方法很难准确区分和鉴别肠道狭窄的性质<sup>[27]</sup>。笔者认为:需研发新技术或使用联合性检测方法,才能从根本上有助于提高肠纤维化诊断的准确性。

### 3.2 狭窄型克罗恩病的治疗探索

已有的研究结果显示:过去 10 年克罗恩病患者肠道狭窄发生率和手术率并没有降低<sup>[20]</sup>。目前市场上尚无针对 IBD 相关性肠道狭窄的特异性抗纤维化治疗药物。TGF- $\beta$  是目前在纤维化疾病靶向治疗中研究最充分的生长因子。TGF- $\beta$  在纤维化形成和免疫调节中均起重要作用。系统性硬化患者运用中和抗体全面阻断 TGF- $\beta$  后,其治疗效果不稳定,不良反应严重<sup>[28]</sup>。因此,目前尚无研究将 TGF- $\beta$  中和抗体用于 IBD 的治疗。针对性阻断纤维化形成

分子通路中的 TGF- $\beta$  抗体可能将在 IBD 治疗中具有一定应用前景。已有的研究结果显示:选择性酪氨酸激酶抑制剂、肾素-血管紧张素系统组分的阻断剂、IL-13 抑制剂和哺乳动物雷帕霉素靶标蛋白抑制剂等均具有抗纤维化作用<sup>[29]</sup>。但这些药物在治疗克罗恩病中能否发挥特异性抗肠纤维化作用值得进一步研究。最近研究结果表明:局部使用细胞内蛋白激酶抑制剂(AMA0825)可以预防甚至逆转肠道纤维化<sup>[30]</sup>。因此,笔者认为:局部抗肠纤维化药物与抗炎药物联合使用可能是治疗狭窄型克罗恩病的有效手段。

## 4 抗 TNF- $\alpha$ 制剂治疗 IBD 的适应证和时机

2016 年欧洲克罗恩病和结肠炎组织(ECCO)发布《关于纤维狭窄型克罗恩病诊疗的话题综述》<sup>[31]</sup>。同年,我国炎症性肠病学组提出了《抗肿瘤坏死因子  $\alpha$  单克隆抗体治疗炎症性肠病专家共识(2017)》,共识意见明确指出抗 TNF 单克隆抗体的适应证是非狭窄非穿透型克罗恩病患者。特别是瘘管型和肠切除术后克罗恩病患者应早期使用抗 TNF 药物,存在炎性非纤维性狭窄性病变的患者应优先推荐使用。克罗恩病肠道狭窄是以炎症成分为主,抗 TNF 单克隆抗体治疗有效;狭窄是纤维化成分为主,盲目使用抗 TNF 单克隆抗体不但不能从治疗中获益,还可能导致肠梗阻和肠穿孔的严重后果<sup>[32]</sup>。因此,笔者认为:目前尚无金标准鉴别肠道炎性狭窄和纤维性狭窄,存在肠道狭窄的患者需谨慎使用抗 TNF 单克隆抗体。

肠道纤维化是慢性炎症的后果,因此专家建议早期使用抗 TNF 单克隆抗体干预,能更有效地控制肠道炎症,有助于预防克罗恩病术后复发<sup>[33-35]</sup>。这也提示克罗恩病的早期诊断及治疗,是预防其并发症的关键。

## 5 结语

综上,以英夫利昔单克隆抗体为代表的抗 TNF- $\alpha$  制剂已经成为治疗克罗恩病的一线用药。但使用抗 TNF- $\alpha$  制剂治疗狭窄型克罗恩病,并不能对抗肠纤维化、减少肠梗阻和肠穿孔等并发症发生的风险,亦无法改变克罗恩病的病程。因此,在使用抗 TNF 制剂前早期诊断克罗恩病,谨慎评估肠道狭窄性质非常重要;同时克罗恩病特异性抗纤维化药物亟待研发。

## 参考文献

- [1] Cosnes J, Cattan S, Blain A, et al. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2002, 8(4): 244-250. DOI:10.1097/00054725-200207000-00002.
- [2] Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease; the ACCENT I randomised trial [J]. *Lancet*, 2002, 359(9317):1541-1549. DOI:10.1016/S0140-6736(02)08512-4.
- [3] Sokol H, Seksik P, Cosnes J. Complications and surgery in the inflammatory bowel diseases biological era [J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2014, 30(4):378-384. DOI:10.1097/MOG.000000000000078.
- [4] Lim CS, Moon W, Park SJ, et al. A rare case of free bowel perforation associated with infliximab treatment for stricturing Crohn's disease[J]. *Korean J Gastroenterol*, 2013, 62(3):169-173. DOI:10.4166/kjg.2013.62.3.169.
- [5] Joshi A, Bajwa R, Bhattacharjee N, et al. Bowel Perforation Associated With Infliximab Use in a Pediatrics Patient [J]. *WMJ*, 2016, 115(2):90-92.
- [6] Bitzer M, von Gersdorff G, Liang D, et al. A mechanism of suppression of TGF-beta/SMAD signaling by NF-kappa B/RelA [J]. *Genes Dev*, 2000, 14(2):187-197.
- [7] Samimi R, Flasar MH, Kavic S, et al. Outcome of medical treatment of stricturing and penetrating Crohn's disease: a retrospective study [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2010, 16(7):1187-1194. DOI:10.1002/ibd.21160.
- [8] Leask A, Holmes A, Black CM, et al. Connective tissue growth factor gene regulation. Requirements for its induction by transforming growth factor-beta 2 in fibroblasts [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(15):13008-13015. DOI:10.1074/jbc.M210366200.
- [9] Vasilopoulos S. Intestinal strictures complicating initially successful infliximab treatment for luminal Crohn's disease [J]. *Am J Gastroenterol*, 2000, 95(9):2503. DOI:10.1016/s0002-9270(00)01467-2.
- [10] Toy LS, Scherl EJ, Kombluth A, et al. Complete bowel obstruction following initial response to infliximab therapy for Crohn's disease: A series of a newly described complication [J]. *Gastroenterology*, 2000, 118(4):A569. DOI:10.1016/s0016-5085(00)84412-1.
- [11] Eshuis EJ, Griffioen GH, Stokkers PC, et al. Anti tumour necrosis factor as risk factor for free perforations in Crohn's disease? A case-control study [J]. *Colorectal Dis*, 2012, 14(5):578-584. DOI:10.1111/j.1463-1318.2011.02764.x.
- [12] Pallotta N, Barberani F, Hassan NA, et al. Effect of infliximab on small bowel stenoses in patients with Crohn's disease [J]. *World J Gastroenterol*, 2008, 14(12):1885-1890. DOI:10.3748/wjg.14.1885.
- [13] Condino G, Calabrese E, Zorzi F, et al. Anti-TNF-alpha treatments and obstructive symptoms in Crohn's disease: a prospective study [J]. *Dig Liver Dis*, 2013, 45(3):258-262. DOI:10.1016/j.dld.2012.10.009.
- [14] Lichtenstein GR, Olson A, Travers S, et al. Factors associated with the development of intestinal strictures or obstructions in patients with Crohn's disease [J]. *Am J Gastroenterol*, 2006, 101(5):1030-1038. DOI:10.1111/j.1572-0241.2006.00463.x.
- [15] Bharadwaj S, Shen B. Therapeutic Armamentarium for Stricturing Crohn's Disease: Medical Versus Endoscopic Versus Surgical Approaches [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2016, 22(2):E7-E8. DOI:10.1097/MIB.0000000000000683.
- [16] Bouhnik Y, Carbonnel F, Laharie D, et al. Efficacy of adalimumab in patients with Crohn's disease and symptomatic small bowel stricture: a multicentre, prospective, observational cohort (CREOLE) study [J]. *Gut*, 2018, 67(1):53-60. DOI:10.1136/gutjnl-2016-312581.
- [17] Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease [J]. *Lancet*, 2012, 380(9853):1590-1605. DOI:10.1016/S0140-6736(12)60026-9.
- [18] Rieder F, Fiocchi C, Rogler G. Mechanisms, Management, and Treatment of Fibrosis in Patients With Inflammatory Bowel Diseases [J]. *Gastroenterology*, 2017, 152(2):340-350. e6. DOI:10.1053/j.gastro.2016.09.047.
- [19] Rieder F. The gut microbiome in intestinal fibrosis: environmental protector or provocateur [J]. *Sci Transl Med*, 2013, 5(190):190ps10. DOI:10.1126/scitranslmed.3004731.
- [20] Cosnes J, Nion-Larmurier I, Beaugerie L, et al. Impact of the increasing use of immunosuppressants in Crohn's disease on the need for intestinal surgery [J]. *Gut*, 2005, 54(2):237-241. DOI:10.1136/gut.2004.045294.
- [21] Mao R, Chen BL, He Y, et al. Factors associated with progression to surgery in Crohn's disease patients with endoscopic stricture [J]. *Endoscopy*, 2014, 46(11):956-962. DOI:10.1055/s-0034-1390791.
- [22] Panés J, Bouzas R, Chaparro M, et al. Systematic review: the use of ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for the diagnosis, assessment of activity and abdominal complications of Crohn's disease [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011, 34(2):125-145. DOI:10.1111/j.1365-2036.2011.04710.x.
- [23] Dillman JR, Stidham RW, Higgins PD, et al. Ultrasound shear wave elastography helps discriminate low-grade from high-grade bowel wall fibrosis in ex vivo human intestinal specimens [J]. *J Ultrasound Med*, 2014, 33(12):2115-2123. DOI:10.7863/ultra.33.12.2115.
- [24] Rimola J, Rodriguez S, García-Bosch O, et al. Magnetic resonance for assessment of disease activity and severity in ileocolonic Crohn's disease [J]. *Gut*, 2009, 58(8):1113-1120. DOI:10.1136/gut.2008.167957.
- [25] Adler J, Swanson SD, Schmiecllin-Ren P, et al. Magnetization transfer helps detect intestinal fibrosis in an animal model of Crohn disease [J]. *Radiology*, 2011, 259(1):127-135. DOI:10.1148/radiol.10091648.
- [26] Li XH, Mao R, Huang SY, et al. Characterization of Degree of Intestinal Fibrosis in Patients with Crohn Disease by Using Magnetization Transfer MR Imaging [J]. *Radiology*, 2018, 287(2):494-503. DOI:10.1148/radiol.2017171221.
- [27] Zappa M, Stefanescu C, Cazals-Hatem D, et al. Which magnetic resonance imaging findings accurately evaluate inflammation in small bowel Crohn's disease? A retrospective comparison with surgical pathologic analysis [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2011, 17(4):984-993. DOI:10.1002/ibd.21414.
- [28] Shen B. *Interventional Inflammatory Bowel Disease: Endoscopic Management and Treatment of Complications* [M]. Elsevier Inc, 2018:1-380. DOI:10.1016/C2016-0-01508-5.
- [29] Varga J, Pasche B. Transforming growth factor beta as a therapeutic target in systemic sclerosis [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2009, 5(4):200-206. DOI:10.1038/nrrheum.2009.26.
- [30] Holvoet T, Devriese S, Castermans K, et al. Treatment of Intestinal Fibrosis in Experimental Inflammatory Bowel Disease by the Pleiotropic Actions of a Local Rho Kinase Inhibitor [J]. *Gastroenterology*, 2017, 153(4):1054-1067. DOI:10.1053/j.gastro.2017.06.013.
- [31] Rieder F, Latella G, Magro F, et al. European Crohn's and Colitis Organisation Topical Review on Prediction, Diagnosis and Management of Fibrostenosing Crohn's Disease [J]. *J Crohns Colitis*, 2016, 10(8):873-885. DOI:10.1093/ecco-jcc/jjw055.

[32] 李玥, 钱家鸣. 抗肿瘤坏死因子  $\alpha$  单克隆抗体治疗炎症性肠病专家共识(2017)[J]. 协和医学杂志, 2017, 8(4): 239-243.

[33] Rieder F, Fiocchi C. Intestinal fibrosis in inflammatory bowel disease-Current knowledge and future perspectives[J]. J Crohns Colitis, 2008, 2(4): 279-290. DOI: 10.1016/j.crohns.2008.05.009.

[34] Sakatani A, Fujiya M, Ito T, et al. Infliximab extends the duration until the first surgery in patients with Crohn's disease[J]. Biomed Res Int, 2013, 2013: 879491. DOI: 10.1155/2013/879491.

[35] Walters TD, Kim MO, Denson LA, et al. Increased effectiveness of early therapy with anti-tumor necrosis factor-alpha vs an immu-

nomodulator in children with Crohn's disease[J]. Gastroenterology, 2014, 146(2): 383-391. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.10.027. (收稿日期: 2018-07-10)

本文引用格式

余乔, 李清海, 宋永茂, 等. 抗肿瘤坏死因子- $\alpha$  抗体治疗狭窄型克罗恩病的争议与共识[J]. 中华消化外科杂志, 2018, 17(9): 905-909. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2018.09.006.

Yu Qiao, Li Qinghai, Song Yongmao, et al. Controversy and consensus of the anti-tumor necrosis factor alpha in the treatment of Crohn's disease with intestinal stricture [J]. Chin J Dig Surg, 2018, 17(9): 905-909. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2018.09.006.

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊 2018 年第 10 期重点内容介绍

中国肝静脉压力梯度临床应用专家共识(2018 版) ..... 中国门静脉高压诊断与监测研究组  
 中华医学会消化病学分会微创介入协作组 中国医师协会介入医师分会急诊介入专委会等  
 重视我国门静脉高压症外科治疗的问题 ..... 杨连粤  
 肝移植治疗门静脉高压症作用与地位及需要注意的问题 ..... 霍枫 陈建雄 郑于剑  
 门静脉高压症外科术后再出血原因分析与对策 ..... 周光文 关蛟  
 肝移植时代门静脉高压症的治疗选择 ..... 徐骁  
 肝移植术后应用巴利昔单抗诱导的无糖皮质类固醇激素  
 免疫抑制治疗方案的临床疗效 ..... 张冬华 陈榕 王轩等  
 Cullin 4B 蛋白与肝癌肝移植术后预后的关系 ..... 张轶西 朱泽斌 黄陕州等  
 术前脾切除术对肝移植术后预后的影响 ..... 许世磊 刘剑戎 张英才等  
 经颈静脉肝内门体分流术治疗肝移植术后门静脉高压症的临床疗效 ..... 陈权 张裕 岳振东等  
 肝切除术与射频消融术治疗单发肿瘤直径  $\leq 5$  cm 肝细胞癌  
 合并门静脉高压症患者的倾向评分匹配疗效分析 ..... 邹浩 吴力群  
 贲门周围血管离断联合脾切除及胃底部分切除术治疗肝硬化门  
 静脉高压症胃底静脉曲张伴胃肾分流的临床疗效 ..... 严茂林 吴嘉艺 魏少明等  
 采用食管管型胃侧侧吻合的完全腹腔镜  
 联合食管胃结合部腺癌根治术 ..... 陈逸南 洪清琦 罗凌涛等